FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE LILLE

Année scolaire
1929-1930

THÈSE

N° 29

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

Présentée et soutenue le 1er Mai 1930, à 17 heures 30

PAR

GUGELOT (Narcisse-Fidèle-Éloi-Constant)
Né le 28 Octobre 1902, à Waziers

Le Bactériophage dans la thérapeutique des affections typhoïdes

Le Candidat répondra, en outre, aux questions qui lui seront adressées sur les différentes parties de l'enseignement médical.

Président de la thèse : M. Combemale.

Suffragants : MM. Raviart, Ingelrans, Gernez.

Imprimerie G. SAUTAI
46, Rue Gauthier-de-Châtillon
LILLE
1930

Le Bactériophage dans la thérapeutique des affections typhoïdes

FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE LILLE

Année scolaire
1929-1930

THÈSE

N° 29
—

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

Présentée et soutenue le 1er Mai 1930. à 17 heures 30

PAR

GUGELOT (NARCISSE-FIDÈLE-ÉLOI-CONSTANT)
Né le 28 Octobre 1902, à WAZIERS

Le Bactériophage dans la thérapeutique des affections typhoïdes

Le Candidat répondra, en outre, aux questions qui lui seront adressées sur les différentes parties de l'enseignement médical.

Président de la thèse : M. COMBEMALE.

Suffragants : MM. RAVIART, INGELRANS, GERNEZ.

Imprimerie G. SAUTAI
46, Rue Gauthier-de-Châtillon
LILLE
—
1930

FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

Doyen : M. Ch. DUBOIS (I. ⚘). — Assesseur : M. E. GÉRARD (✳, I. ⚘).

Clinique médicale :	MM.	CARRIÈRE (O. ✳, I. ⚘)	Professeur
		COMBEMALE (O. ✳, I. ⚘, M),	id.
		GAUDIER (O. ✳, ⚚, I. ⚘),	id.
Clinique chirurgicale :		LAMBRET (C. ✳, I. ⚘),	id.
Clinique des maladies cutanées et syphilis :		CHARMEIL (✳, I. ⚘),	id.
Clinique obstétricale :		BUÉ (✳, I. ⚘),	id.
Pathologie interne et expérimentale et Clinique des maladies de l'appareil digestif :		SURMONT (✳, I. ⚘, ✠),	id.
Pathologie externe et Clinique des maladies des voies urinaires :		POTEL (✳, ⚚, I. ⚘),	id.
Anatomie pathologique et Pathologie générale :		INGELRANS (I ⚘),	id.
Physiologie :		DUBOIS (I. ⚘),	id.
Anatomie :		CORDIER, (A. ⚘),	id.
Histologie :		DEBEYRE (O. ✳, ⚚, A. ⚘),	id.
Chimie minérale et Toxicologie :		VALLÉE (✳, I. ⚘.),	id.
Chimie organique :		POLONOVSKI (A. ⚘, ⚚),	id.
Matière médicale et Botanique :		FOCKEU (✳, I. ⚘, ❁, ✠),	id.
Pharmacie et Pharmacologie :		GÉRARD (Ernest), (✳, I. ⚘),	id.
Zoologie médicale et pharmaceutique		DESOIL (✳, I. ⚘).	id.
Accouchements et Hygiène de la première enfance :		PAUCOT (A ⚘),	id.
Clinique chirurgicale infantile et Orthopédie :		LE FORT (C ✳, ⚚, I ⚘, O. ✠),	id.
Clinique psychiâtrique :		RAVIART (✳, I. ⚘),	id.
Clinique médicale infantile :		MINET (I. ⚘),	id.
Thérapeutique :		DOUMER Ed. (⚚, A. ⚘),	id.
Médecine opératoire :		VANVERTS (✳, I. ⚘),	id.
Hygiène et Bactériologie :		PIERRET (I. ⚘),	id.
Médecine légale :		LECLERCQ (✳, ⚚, I. ⚘)	id.
Hydrologie et Crénothérapie :		DUHOT (I. ⚘),	id.

R. UNIV. BIBLIOTHEEK LEIDEN

Professeurs titulaires non pourvus de chaire :

MM. MORVILLEZ (A. ⚘), COMBEMALE P. (A. ⚘)

COURS COMPLÉMENTAIRES

Clinique ophtalmologique :	MM.	Toulant	Professeur
Clinique oto-rhino-laryngologique :		DEBEYRE (M.) (O. ✳, ⚚, I. ⚘),	id.
Chimie analytique :		POLONOVSKI (A. ⚘, ⚚)	id.
Physique pharmaceutique :		SONNEVILLE (A. ⚘),	id.
Parasitologie :		LAVIER (⚚),	id.
Déontologie :		BERTIN (✳, I. ⚘),	id.
Physique médicale :		FABRE (✳, I. ⚘),	id.

Doyens honoraires : MM. DE LAPERSONNE (O. ✳, I. ⚘), COMBEMALE (O. ✳, I. ⚘, M.) CHARMEIL (✳, I. ⚘).

Professeurs honoraires : MM. MONIEZ (O. ✳, I. ⚘). CALMETTE (C. ⚘), LESCŒUR (I. ⚘). BAUDRY (✳. I. ⚘, ✠), VERDUN (✠, I.), DEBIERRE (✳, I. ⚘.), DOUMER (✳, I. ⚘), CURTIS (✳, I. ⚘), LEMOINE (✳, I. ⚘), BÉDART (O. ✳. I. ⚘, ✠).

Agrégés en exercice :

MM. GÉRARD, M. (⚚, ✳, I. ⚘), COMBEMALE P., ED. DOUMER (⚚, A. ⚘), P. DELANNOY (A. ⚘), PAQUET (⚚, I. ⚘), BERTIN (✳), LEGRAND (⚚, ✠ A. ⚘), SWYNGHEDAUW (⚚, I. ⚘,), LAVIER (⚚), AUGUSTE, GERNEZ NAYRAC.

La Faculté a décidé que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend y attacher ni approbation, ni improbation. (Décision de la Faculté en date du 28 février 1878).

A LA MEMOIRE DE MA MERE

A MA FEMME

qui fut, à mes côtés, aux heures difficiles de la vie, le meilleur des guides, le plus ferme des appuis, et la plus douce des consolations.

qu'elle soit auprès de moi dans la joie comme elle l'a été dans la peine.

A MON PERE

Le Docteur F. GUGELOT

Ancien Interne des Hôpitaux de Lille

dont la science, le courage et le dévouement aux malades sont et seront pour moi de précieux exemples, je dédie ces pages, faible témoignage de ma reconnaissance.

A MES BEAUX-PARENTS

qu'ils trouvent ici l'expression de ma gratitude émue pour la douce affection qu'ils m'ont toujours prodiguée.

A TOUS MES PARENTS

A MES AMIS

A MES MAITRES DES HOPITAUX

ET DE LA FACULTE

et particulièrement

A MONSIEUR LE PROFESSEUR COMBEMALE

Officier de la Légion d'Honneur

qui m'a fait le grand honneur d'accepter la présidence de cette thèse.

A MONSIEUR LE DOCTEUR INGELRANS

Professeur d'Anatomie Pathologique
et de Pathologie Générale

A MONSIEUR LE PROFESSEUR RAVIART

Chevalier de la Légion d'Honneur

Directeur de la Clinique Psychiatrique d'Esquermes

A MONSIEUR LE PROFESSEUR AGREGE GERNEZ

A MON AMI LE DOCTEUR A. BRETON

Chef de Clinique Médicale
Médecin des Hôpitaux

dont l'aide et les conseils me furent d'un bien précieux secours.

INTRODUCTION

Notre thèse a pour but d'exposer de façon claire, en quelques courtes pages, l'évolution des idées actuelles en ce qui concerne la thérapeutique de la fièvre typhoïde. D'aucuns ont, en effet, tenté récemment de modifier la conception classique que nous nous faisions de cette thérapeutique en appliquant à cette maladie la découverte du Bactériophage de M. d'Herelle.

M. d'Hérelle, M. Hauduroy et d'autres auteurs encore ont montré la présence d'un produit lytique dans les selles des convalescents de fièvre typhoïde. Il leur a même semblé qu'il existait une corrélation intime entre l'abondance de ce bactériophage et l'évolution clinique. Bien que ce dernier fait n'ait pas été adopté par tous, en particulier par Ciuca et Manoliu, il a semblé logique, en clinique, de tenter de provoquer prématurément la lyse des bacilles d'Eberth infestant un organisme en introduisant dans ce même organisme un bactériophage entraîné à lutter contre ce bacille d'Eberth. Ainsi l'on obtiendrait théoriquement une destruction du germe pathogène et, comme consé-

quence directe, une guérison rapide, précoce et exempte de tout incident.

L'étude que nous poursuivons ici marque une étape, un temps de repos. Elle désire établir le bilan des résultats acquis jusqu'à ce jour et constater si le pourcentage des succès autorise à poursuivre avec fruit des essais de traitement dans cette voie.

Notre travail restera cantonné au terrain de la simple pratique. Il fait une mise au point d'une question médicale ; il détaillera les techniques diversement employées pour la fabrication du médicament ; il indiquera le mode d'introduction, la posologie habituellement en usage. Par contre, il approfondira peu le côté théorique du problème.

Il nous a paru en effet que nous n'étions pas compétent pour entamer la discussion du mécanisme biologique si délicat de la lyse microbienne au cours de la fièvre typhoïde. Les notions que l'on possède des questions de l'immunité humaine, de l'état colloïdal des sérums, de l'hérédité microbienne sont fort complexes et nécessiteraient des développements que les limites que nous nous sommes imposées pour ce travail ne nous permettent pas d'aborder. Aussi, et avec l'espoir de ne point trop déformer la pensée de leurs auteurs, nous nous bornerons à rapporter très succinctement les idées directrices qui ont abouti au traitement exclusif par le Bactériophage de la fièvre typhoïde. Il est curieux de noter que des raisonnements qui, par certains de leurs côtés, semblent appartenir un peu au domaine de la philosophie médicale aient parfois des résultats brillants en thérapeutique.

Le Bactériophage de d'Hérelle

SA NATURE, SES CARACTÉRISTIQUES

Le phénomène de bactériolyse découvert en 1917 par Monsieur d'Hérelle a été suffisamment commenté et rapporté dans tous ses détails d'expérience au cours des thèses et monographies traitant de ce sujet pour que nous nous sommes crus autorisés à ne donner ici que la définition d'un bactériophage.

C'est, pour ne pas présumer de sa nature, un « quelque chose » que l'on peut entretenir dans les bouillons de culture par simple ensemencement, et qui est transmissible même après filtration à travers bougies de Chamberland. Mis en présence de certaines bactéries contre lesquelles il est entraîné artificiellement ou naturellement à lutter, il lyse ces microbes : il les tue.

L'accord est unanime sur ces points. Mais il cesse d'exister dès que l'on essaie de donner plus de précision sur la nature intime de ce quelque chose.

Les théories proposées sont nombreuses, et, comme l'avoue Monsieur Bordet lui-même, « la question de l'autolyse microbienne transmissible est singulièrement

embrouillée. Les personnes qui ne l'ont pas suivie de près ne se retrouvent pas facilement au milieu des idées exposées ».

En réalité, deux grandes théories se heurtent de front et sont défendues avec beaucoup d'âpreté par leurs promoteurs.

Monsieur d'Hérelle reconnaît au Bactériophage des propriétés identiques à celles de tout être vivant. C'est, dit-il, un être autonome, indépendant de la bactérie aux dépens de laquelle il se multiplie. Il est doué du pouvoir d'assimilation, puisqu'il transforme la substance hétérogène de ces bactéries en substance homogène par rapport à la sienne. Il est susceptible d'adaptation aux conditions adverses du moment. Il peut se multiplier. On le compte, grâce au phénomène des plages. C'est un agent animé, un virus extrêmement petit, vivant à l'intérieur des bactéries : il possède le critère de la vie.

Monsieur Bordet, avec ses élèves Ciuca, puis Renaux, oppose des opinions toutes différentes. Ce n'est plus un virus, mais un principe lytique anormalement inerte. Chez la bactérie, en effet, il y aurait normalement un balancement entre deux phénomènes contraires, l'assimilation qui crée de la matière vivante et le métabolisme qui la dégrade : sous l'influence initiale d'un produit sécrété par les leucocytes, la bactérie subirait une viciation nutritive. Il y aurait sous cette influence un déséquilibre entre l'assimilation et le métabolisme ; le déplacement de cet équilibre aboutirait à la production d'un principe lytique qui serait donc un produit

bactérien amenant dans le fonctionnement vital de la bactérie un trouble dont la lyse observée est la conséquence. Le principe lytique n'est pas directement lysant. Il est excitateur d'autolyse, déclancheur d'autophagie. Pour expliquer la transmissibilité, Monsieur Bordet pense que « c'est dans sa propre physiologie « normale et héréditaire que la bactérie puise les capa- « cités qui lui permettent, lorsqu'on la met en présence « d'un principe nuisible pour elle, de reproduire celui- « ci et de provoquer ainsi sa propre lyse, si, dans « l'entre-temps, elle ne réussit pas à acquérir une résis- « tance suffisante ».

Monsieur d'Hérelle et Monsieur Bordet ont évidemment étayé leurs théories par des expériences de laboratoire très sérieuses. Leurs discussions ont été reproduites dans les comptes rendus de la Société de Biologie, dans les Annales de l'Institut Pasteur, dans le livre de Monsieur d'Hérelle, etc... Leurs expériences, quelque peu arides et pénibles à comprendre, sont parfois rendues plus accessibles par des images heureuses : Si l'agent lytique était un virus, dit Monsieur Bordet, il se comporterait dans une suspension microbienne en solution physiologique comme un tigre qui refuserait de dévorer un homme pour la raison que celui-ci a oublié de prendre son repas ! Si le bactériophage était un principe anormalement inerte, lui oppose-t-on, un tel processus ressemblerait fort à un suicide, et il n'est guère vraisemblable qu'une bactérie puisse se suicider !

Actuellement, chacun de ces deux savants reste sur

ses positions. Outre ces deux grandes théories, bien d'autres ont évidemment été proposées. Elles sont séduisantes. On les trouvera exposées et réfutées par Monsieur d'Hérelle dans son livre.

Les toutes dernières marquent une évolution complète dans l'opinion que l'on tend à se faire du Bactériophage. Elles se basent sur les notions récentes de la Chimie Colloïdale. Béguet le premier, en 1927, émet l'opinion que le principe lytique est constitué par des colloïdes microbiens modifiés par simple abaissement de la pression osmotique de ces colloïdes. Tout récemment, cette année, Monsieur Plantureux estime qu'il s'agirait de colloïdes microbiens dont le sens électrique ou le point isoélectrique serait modifié, se rapprochant donc de l'opinion de K. Koch, pour lequel ce seraient des électro positifs. Ces études, curieuses dans leurs conceptions, très intéressantes par elles-mêmes, n'ont pas encore reçu la sanction des travaux de contrôle.

Quelle que soit la théorie adopté, il reste que le phénomène de la lyse transmissible demeure un fait acquis sur lequel on s'est basé pour concevoir de beaux espoirs thérapeutiques.

Notions Générales

en Bactériophagothérapie

Un bactériophage n'est actif que pour une espèce microbienne, celle contre laquelle il est entraîné ou habitué à lutter. Il est donc spécifique. Très souvent même, il n'est valable que pour une souche microbienne donnée : il est *univalent*.

Ainsi, un Bactériophage antiprotéus n'a aucune efficacité contre un streptocoque, mais ce même bactériophage antiprotéus ne détruit qu'un certain protéus, et non un autre protéus cousin germain.

En langage scientifique, il est dit que certains agents pathogènes se comportent vis-à-vis des bactériophages comme des agents hétérogènes. Résultat : en thérapeutique, l'on sera, dans ce cas, dans la nécessité de n'utiliser qu'un bactériophage préparé tout spécialement contre un germe microbien isolé par hémoculture ou par prélèvement quelconque de l'organisme. Ce sera un *autobactériophage* dont la fabrication nécessite parfois un temps assez long.

Heureusement, certains bactériophages, entraînés vis-à-vis de certaines autres espèces microbiennes,

comme par exemple vis-à-vis des staphylocoques, acquièrent une polyvalence, une polyvirulence. Ils seront susceptibles, le cas échéant, d'être aptes à détruire une souche quelconque du même staphylocoque rencontré en pathologie humaine. Les agents pathogènes auxquels nous faisons allusion (Bacilles de la dysenterie, Shiga, His, Flexner, Bacille pesteux), se comportent vis-à-vis du Bactériophage, comme des espèces homogènes. Le bactériophage sera un *Stockbactériophage*. Il peut être question, en présence d'une espèce homogène à l'égard du phénomène de la lyse transmissible, d'employer un stockbactériophage, d'où, en thérapeutique, gros avantage dans ces cas : l'on a ainsi à sa disposition une arme qui peut être préparée d'avance et dont on peut se servir immédiatement.

Il reste bien entendu que, dans tous ces cas, qu'elle soit homogène ou hétérogène, une espèce microbienne ne l'est qu'en fonction des souches du bactériophage dont on a éprouvé l'action sur elle.

En outre, que ce soit un auto ou un stock bactériophage, le médicament doit être administré aussi précocement que possible, de façon massive, par plusieurs voies isolées ou simultanément, selon les maladies. La voie buccale est la plus souvent employée. Elle est inoffensive. La voie vésicale est surtout utilisée en cas de cystite et de pyélonéphrite. La voie cutanée est souvent fort bien tolérée. Dans une proportion de 3 % des cas environ, les piqûres donnent lieu à des réactions locales ou générales attribuables, selon les auteurs, soit au principe lytique, soit aux produits accessoires contenus dans le filtrat, soit aux protéines

microbiennes. La voie intramusculaire est peu signalée. Enfin, quelques essais timides, tout récents encore, par voie intraveineuse, viennent d'être faits soit en chirurgie, soit en médecine.

Ces voies d'introduction sont choisies de telle façon que le bactériophage soit le plus directement possible en contact avec la bactérie pathogène.

Mais, au sujet des voies d'accès sous-cutanée, intramusculaire et intraveineuse, il est, en pratique, recommandé de ne pas répéter plus de deux à trois fois les injections à un ou deux jours d'intervalle. C'est qu'en effet, un bactériophage se comporte comme un véritable antigène. Il provoque la formation d'anticorps, d'antibactériophages qui inhiberont ou détruiront tout autre bactériophage, fût-il même absolument identique et de même virulence, introduit ultérieurement.

Pour éviter si possible les phénomènes de vaccination antibactériophagique, il suffit de se conformer aux prescriptions ci-dessus. Il nous paraît en outre recommandable, si une injection intraveineuse doit être faite chez un sujet qui a reçu, plus de trois semaines auparavant, la même thérapeutique, de rechercher l'état d'allergie vis-à-vis du bouillon-bactériophage, par l'intradermoréaction, et de désensibiliser au préalable avant toute nouvelle inoculation, par un Besredka simple.

Notions propres au Bactériophage dans la Fièvre Typhoïde

Avant d'étudier les possibilités thérapeutiques du Bactériophage pour la fièvre typhoïde, il est nécessaire de voir quelles constatations on a pu faire sur son rôle dans la guérison naturelle de cette maladie.

Les faits observés sur un ensemble de soixante et un malades par Monsieur d'Hérelle et par M. Haudu-roy, peuvent se schématiser de la façon suivante :

A. Dans la première période de la maladie, au moment où la température s'élève, et au moment où elle est en plateau, on ne trouve pas de Bactériophage.

B. On peut en trouver au moment où la température tombe. Le Bactériophage apparaît le plus souvent quand commence la défervescence, il persiste jusqu'à ce qu'elle soit finie ; il disparaît ensuite. Dans certains cas, on ne le trouve qu'une seule fois, et le début de la convalescence coïncide avec son apparition.

C. Le maximum de puissance du principe lytique correspond en général au début de la défervescence.

D. On trouve le bactériophage dans les hémocultures positives ou négatives faites à la fin de la fièvre typhoïde.

Le bactériophage joue donc un rôle très important dans la guérison de la fièvre typhoïde. Bien qu'il soit évident que le principe lytique de Monsieur d'Hérelle ne fait pas, à lui seul, l'immunité, l'on doit néanmoins compter sérieusement sur lui pour mettre en jeu cette immunité.

L'on peut dire, bien que cette assertion soit formellement contredite par Messieurs Ciuca et Manoliu, qu'il y a un rapport étroit entre la présence du principe lytique, la convalescence ou l'issue de la maladie.

L'on aurait pu néanmoins tenir le Bactériophage présent au cours de la convalescence de la fièvre typhoïde comme un simple témoin, inactif et neutre, de la guérison. La principale réfutation de cette hypothèse réside dans l'observation des faits cliniques.

L'administration de Bactériophage à des malades atteints de dothiénentérie a entraîné dans des cas typiques absolument probants l'apparition d'une guérison rapide avec disparition des germes pathogènes dans les selles et leur remplacement par un bactériophage actif vis-à-vis d'eux. Si, comme nous le verrons par la suite au cours de ce travail, des résultats favorables ne sont pas constamment enregistrés en clinique, cela tient surtout à la valeur très variable du médicament employé, à sa posologie et à son mode d'administration. Déjà en 1924 Monsieur Hauduroy s'exprimait à ce

sujet de la façon suivante : « Je suis convaincu qu'en modifiant la posologie peut-être ou le mode d'administration, on doit arriver à un bon résultat ».

Avant d'aborder l'étude de la posologie ou du mode d'administration, nous devons rappeler les différents Bactériophages employés par les Auteurs dans leurs essais thérapeutiques.

Ces bactériophages peuvent se ranger en deux grandes catégories : L'auto bactériophage, utilisé avec grande abondance jusqu'à ces derniers mois, et le stock bactériophage. Les expériences de laboratoire avaient montré en effet jusqu'ici in vitro qu'un Bactériophage anti-Eberth était surtout actif vis-à-vis de la seule souche d'Eberth contre laquelle il avait été entraîné à lutter, qu'en un mot, il était univalent, et presque totalement inactif contre toute autre souche, à moins de l'y entraîner à nouveau et tout spécialement. De là, on avait supposé que les mêmes faits s'appliquaient *in vivo* en clinique, et l'on a presque exclusivement employé des Bactériophages actifs vis-à-vis des germes isolés par hémoculture chez les malades que l'on désirait traiter.

Cet auto bactériophage est malheureusement long à obtenir et ne peut s'appliquer que fort tardivement au cours de l'évolution d'une fièvre typhoïde.

Il a en outre semblé, par des observations cliniques telles que celles de Beckerich et Hauduroy, celles de Richet, Azerad et Delarue, celles de F. Combemale et A. Breton, qu'un typhique pouvait tirer bon profit

de l'administration d'un stock-bactériophage très actif *in vitro* vis-à-vis d'un ou plusieurs Eberth donnés, mais non entraîné vis-à-vis du bacille typhique du malade. Bien que parfois faiblement polyvalent *in vitro,* il faut bien admettre, en raison des succès obtenus, que ce stockbactériophage sait s'adapter *in vivo* à une souche banale de bacilles d'Eberth. D'où l'emploi d'un stock bactériophage en clinique. Cet usage marque un grand progrès en thérapeutique, puisque le médecin a toujours à sa disposition immédiate une arme prête à servir.

L'Autobactériophage

En pratique, il est deux façons de l'obtenir.

A. *Premier procédé.* — On recueille les selles du malade. On les dilue dans du bouillon. On filtre sur papier garni de terre d'infusoire pour ne pas colmater ultérieurement les bougies Chamberland. On filtre ensuite le liquide obtenu sur bougies Chamberland L^3 qui arrêtent les germes ordinaires et laissent passer le bactériophage qui y est contenu. A Lille, selon la technique employée à l'Institut Pasteur et indiquée dans la thèse de Monsieur Bilouët, on met des doses croissantes de filtrat en présence d'une culture de 24 heures (bouillon) de l'Eberth du malade isolé par hémoculture. S'il y a du Bactériophage dans les selles, il y aura lyse plus ou moins parfaite de l'Eberth, ce qui se constate à la limpidité plus ou moins grande de la culture. La lyse peut être très faible, c'est-à-dire qu'après un séjour de 36 heures à l'étuve il se peut que la quantité du principe actif soit si peu importante ou son activité si faible que son existence, bien que réelle, ne se traduise pas par un éclaircissement apparent. On tend alors à remplacer et à augmenter l'activité du Bactériophage en faisant des passages, c'est-à-dire en

utilisant un procédé analogue à celui par lequel on exalte dans les laboratoires la virulence d'un microbe. Pour cela, on filtre de nouveau sur bougies Chamberland L^3 le mélange de filtrat des selles et de l'Eberth ensemencé, et l'on remet en présence d'une nouvelle culture d'Eberth le nouveau filtrat obtenu. Un passage ainsi fait donne en général au principe lysant une activité plus grande, qu'on peut augmenter encore par une seconde opération semblable. Pour obtenir donc un autobactériophage actif, il faut : 1°) un bacille d'Eberth isolé par hémoculture positive, ce qui n'est pas toujours facile à obtenir, et demande au moins 72 heures de travail ; 2°) la présence d'un bactériophage dans les selles ; il faut donc se trouver en face d'un malade arrivé à la fin du premier septennaire ; 3°) un minimum de temps pour entraîner le Bactériophage vis-à-vis de l'Eberth, temps que l'on peut fixer approximativement à quatre jours. La préparation d'un autobactériophage nécessite donc au moins une semaine. Et encore, en commençant ce travail, il faut avoir l'espoir que l'hémoculture soit de suite positive et que l'on trouve du bactériophage dans les selles!

B. *Deuxième procédé.* — Une deuxième technique de laboratoire utilise un bactériophage isolé préalablement chez un convalescent de typhoïde, conservé et entretenu dans ce même laboratoire vis-à-vis d'une souche d'Eberth quelconque. Il suffit alors d'entraîner par la technique précédente ce stock bactériophage vis-à-vis du germe infectant isolé par hémoculture. Cette technique offrirait un avantage sur la précédente si l'on était certain que l'adaptation du stock bactériophage de

laboratoire se fasse facilement et promptement vis-à-vis du germe isolé. Ce qui est loin de se produire en pratique journalière et nécessite un laps de temps encore plus long que celui demandé par le premier procédé.

Le Stockbactériophage

En partant des selles filtrées d'un typhique convalescent, l'on isole un bactériophage que l'on met en contact avec diverses souches de bacilles d'Eberth. Par des passages en série, on obtient un bactériophage très actif dont on peut connaître exactement la valeur par le procédé des plages ou par la lyse d'un bouillon dont on connaît la richesse en bacilles d'Eberth. Ce stock bactériophage sera conservé en tubes ou en ampoules scellées. Il reste actif pendant des mois. Il importe de faire de temps en temps le contrôle de la pureté de ce stock-bactériophage. On recherchera si ce bactériophage ne s'est pas souillé secondairement par des formes typiques ou atypiques d'un bacille d'Eberth que Monsieur Hauduroy suppose avoir pu filtrer à travers la bougie de Chamberland.

Le Bactériophage dans le Traitement des affections typhoïdes

A. *La voie sous-cutanée et l'absorption buccale*

Au cours de ce chapitre, nous allons passer en revue les différentes tentatives qui ont été faites à l'aide du bactériophage par voie buccale et par voie sous-cutanée. Voyons-en les résultats.

Beckerich et Hauduroy, les premiers, ont publié les observations de dix cas dans lesquels ils ont employé cette méthode, en se servant d'un stock bactériophage dont l'activité lytique était prononcée vis-à-vis de seize cultures d'Eberth sur dix-neuf que possédait la collection de Strasbourg, avec covirulence de Para A et B. Dans deux de ces cas, où il s'agissait d'une forme ataxo-adynamique très grave, chez des adultes, pas de bons résultats, ainsi que dans deux autres cas, d'égale gravité, chez des enfants. Dans deux cas de gravité moyenne, où ils ont administré au neuvième et au dix-huitième jours, deux centimètres cubes de Bactériophage, par la voie buccale, il se produisit une crise de

sueurs deux heures après l'ingestion, suivie de la chute définitive de la température.

Dans deux cas à forme grave, chez des enfants, les deux voies furent simultanément suivies : un centimètre cube en injection sous-cutanée, et deux centimètres cubes par la bouche. Le résultat fut le même que ci-dessus, c'est-à-dire qu'il y eut guérison.

Enfin, dans deux derniers cas de typhoïde à forme grave chez des adultes, cinq centimètres cubes furent administrés par la bouche, et un centimètre cube par voie sous-cutanée. Il se produisit une chute durable de la température.

Hauduroy et Arsimoles, à l'occasion d'une typhoïde à forme dysentérique, ont fait ingérer un bactériophage bivalent et ont noté, moins de deux jours après l'ingestion, le début de la convalescence.

Alessandrini et Doria ont traité dix-huit cas de typhoïde par ingestion de bactériophage. D'après eux, une grande et rapide amélioration se produisit dans neuf de ces cas.

Smith a publié les résultats de ses essais portant sur sept malades : cinq ont été améliorés, par chute rapide de la température.

Richet, Azerad et Delarue, traitant un malade atteint de typhoïde à forme ataxoadynamique évoluant déjà depuis trois semaines, lui font ingérer quatre centimètres cubes de stock bactériophage et lui en injectent un centimètre cube. Dans les quatre jours qui sui-

virent, ingestion de la même dose et injection sous-cutanée de deux centimètres cubes.

Ils notent une amélioration d'autant plus sensible que le cas était quasi-désespéré, et prononcent, à cette occasion, le mot de « *thérapeutique spécifique* ». Mais il s'en faut de beaucoup que tous les expérimentateurs partagent l'enthousiasme de ces derniers.

Max Lévy, dans une vingtaine d'observations, note des résultats inopérants à l'aide d'autobactériophage.

Grenet et Isaac Georges, résumant leurs essais, insistent sur la grande variabilité de l'action thérapeutique du bactériophage dans la fièvre typhoïde. Elle leur a donné, disent-ils, sur sept cas : un résultat nettement favorable ; cinq résultats douteux ; un échec.

Le succès unique qu'ils ont remporté fut la guérison d'une petite fille de dix ans, qu'ils ont soignée alors qu'elle présentait un tuphos marqué, une température de 40° et des signes de myocardite. L'autobactériophage lui fut administré par voie buccale (cinq centimètres cubes) et par voie sous-cutanée (un centimètre cube). Ils ont noté en 24 heures une transformation de l'état général se traduisant par des signes non douteux de convalescence.

Courcoux, Philibert et Corday constatent, en résumant leurs tentatives, que leurs résultats ont été extrêmement inconstants : Des succès, oui, mais nombre de cas également où le traitement semble bien n'avoir influencé en rien la marche de l'affection.

Quant à Hedershee et Wolff, c'est bien pis

encore. Selon eux, ils n'ont obtenu aucun résultat, bien que leurs tentatives aient porté sur une centaine de malades!

En résumé, que faut-il conclure de tout ce qui précède ? D'abord, et sur ce point, tout le monde est du même avis, il est évident que la méthode par les voies buccale et sous-cutanée est absolument inoffensive. Le choc qu'elle détermine n'est pas grave, et aucun cas de mort imputable à cette thérapeutique n'a été publié, du moins à notre connaissance. Il est inutile d'insister sur l'importance d'un tel fait. Mais, d'autre part, il faut bien reconnaître que les résultats obtenus sont bien variables et qu'en somme il y a plus d'insuccès à enregistrer que de véritables succès.

A quoi attribuer cette inconstance d'action?

En premier lieu, la nécessité où on se trouve d'adapter une souche de bactériophage au bacille que l'on doit d'abord isoler au moyen d'une hémoculture, fait de ce bactériophage une médication tardive ; l'hémoculture, d'autre part, n'est pas toujours positive ; d'où, en pratique, perte d'un temps éminemment précieux. D'autres raisons ont été données pour rendre compte des échecs.

Hauduroy, se basant sur le fait qu'*in vitro* l'addition de bile au milieu paralyse l'action du bactériophage, émet l'hypothèse assez plausible que les bacilles qui se trouvent dans la vésicule biliaire sont par là même à l'abri des coups de leur adversaire. Au cours d'une typhoïde où la vésicule est infectée, le bacille d'Eberth peut s'y retrancher comme dans une forteresse imprenable.

Enfin, Marcuse, attribuant les insuccès à cette raison que le Bactériophage, introduit par voie digestive et sous-cutanée, ne prend pas assez facilement contact avec le germe nocif, a conseillé d'introduire le médicament par la troisième voie possible : la *voie intraveineuse*.

B. *La voie intraveineuse.*

Le conseil de Marcuse a été suivi par Monsieur Max-Lévy, qui injecta dans les veines d'un typhique de l'auto bactériophage. Il faut bien dire que le résultat pratique n'a pas répondu aux espérances que l'on se faisait : Tout d'abord, il se produisit un choc extrêmement violent, et la mort du malade n'en eut pas moins lieu treize jours plus tard.

Le Stockbactériophage par voie intraveineuse

Tout récemment, à l'Hôpital de la Charité de Lille, une très intéressante et très heureuse tentative a été faite, par Monsieur le Professeur Combemale et son élève A. Breton, lesquels ont essayé à leur tour de traiter les formes graves d'affections typhiques en pleine évolution par l'injection intraveineuse de Bactériophage. Les beaux résultats qu'ils ont obtenus et rapportés à l'académie de médecine ont d'autant plus de valeur qu'au lieu de se servir, comme l'avait fait Monsieur Max-Lévy, d'un autobactériophage, Messieurs Combemale et Breton ont employé un stockbactériophage.

On ne saurait trop insister sur l'importance pratique de cette innovation. En effet, avec le stockbactériophage il n'est plus question de perdre un temps trop précieux à adapter un Bactériophage à un bacille isolé au préalable : le remède est là, prêt à être immédiatement employé.

Nous avons la possibilité de publier *in extenso* les

observations prises au cours de cette tentative. On verra, d'après cet exposé, que cette méthode, dont les auteurs estiment qu'elle offre quelques dangers, et qui ne doit pas être employée inconsidérément, a donné de brillants résultats.

En tête de leurs observations, Monsieur le Professeur Combemale et son élève Monsieur Breton, précisent quel était le stockbactériophage dont ils se servirent.

C'était un bactériophage isolé par Monsieur Grysez, chef de laboratoire de l'Institut Pasteur de Lille, chez un convalescent de fièvre typhoïde à Eberth, quelques mois auparavant, très actif, puisque 1/400000 de centimètre cube, ajouté à un tube bouillon de dix centimètres cubes au moment où l'on ensemence avec l'Eberth correspondant, provoque la lyse totale et définitive des germes qui s'y développent. Notre maître et son élève l'ont employé pur, non dilué dans du sérum physiologique et à des doses variant de 0 centimètre cube, 5 à 2 centimètres cubes.

« C'est, disent-ils, à propos d'une typhique dont l'affection offrait un caractère de gravité indiscutable, que nous nous sommes crus autorisés à tenter une thérapeutique aussi active et dont nous ne connaissions jusque là ni les effets, ni le maniement précis ».

OBSERVATION I

G... Simone, âgée de seize ans, entre dans le service le 3 Janvier, avec les signes caractéristiques d'une dothiénentérie dans le cours du deuxième septenaire, vraisemblablement au huitième jour. Dès le premier examen, le pronostic semble devoir être très réservé. L'état général est franchement mauvais, avec un tuphos marqué, une température en plateau à 40°, un pouls à 115 et une tension artérielle à 12,5 — 7. La malade se plaint de douleurs abdominales et a trois selles ocreuses par 24 heures.

Quarante-huit heures après son entrée, l'hémoculture pratiquée révèle la présence du bacille d'Eberth.

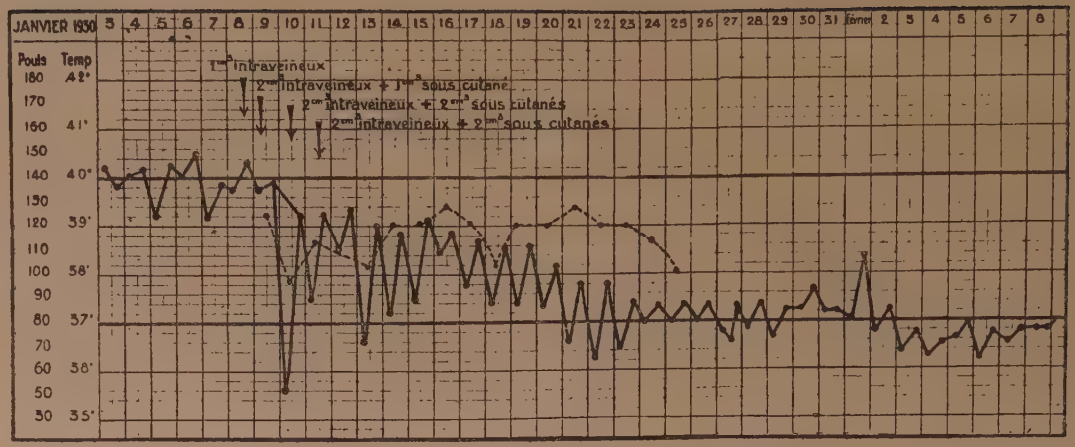
Le tableau clinique reste stationnaire du huitième au douzième jour de la maladie et s'aggrave très sensiblement à ce moment (7 Janvier) par une accentuation du tuphos, par des selles sanglantes et par un rythme fœtal des bruits du cœur battant à 130 pulsations par minute.

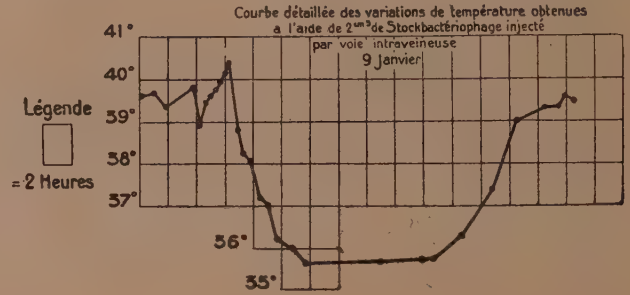
Le lendemain (8 Janvier), la situation paraît désespérée. La malade est en semi-coma, ne répondant à aucune question. Malgré des toniques cardiaques nombreux et l'ouabaïne intraveineuse, le pouls est à peine

comptable et la tension artérielle s'effondre. En l'espace de quelques heures, un double foyer de broncho-pneumonie s'installe, plus important à droite qu'à gauche. Il y a battement des ailes du nez ; le sujet semble ne plus avoir que quelques heures à vivre.

Après avoir pratiqué une injection intraveineuse d'ouabaïne vers 6 h. 30, devant l'imminence du danger, nous nous décidons, à 7 heures du soir, à injecter un centimètre cube de bactériophage par la voie intraveineuse.

Une heure cinq minutes après cette dernière injection, brusquement la malade est secoués par des frissons généralisés importants. Le visage se couvre de sueur, le pouls est incomptable. Nous injectons à ce moment dans les masses musculaires 1/4 de milligramme d'adrénaline et 2 milligrammes de strychnine. Pendant dix-neuf minutes, la malade claque des dents, puis elle redevient calme et répond, pour la première fois depuis quarante-huit heures, à nos questions ; la surdité est moins marquée. Le pouls se compte de nouveau à 140, régulier. Un mieux très sensible apparaît dès la vingtième minute, pendant que la température, fait paradoxal, monte progressivement de 40°,3 à 41°,5 en l'espace de deux heures dix minutes, puis redescend pour se trouver à 38°,7 à 10 heures du soir. Un sommeil profond s'empare du sujet et dure cinq heures consécutives. Des circonstances matérielles ne nous ont pas permis de suivre plus longuement la courbe de température décrite par la malade ce soir-là. Nous sommes néanmoins tout étonnés du résultat et du fait


JANVIER 1930
3 4 5 6 7 8 9 10 11 12 13 14 15 16 17 18 19 20 21 22 23 24 25 26 27 28 29 30 31 Février 2 3 4 5 6 7 8
Pouls Temp
180 42°
170
160 41°
150
140 40°
130
120 39°
110
100 38°
90
80 37°
70
60 36°
50
30 35°
1cm3 intraveineux
2cm3 intraveineux + 1cm3 sous cutané
2cm3 intraveineux + 2cm3 sous cutanés
2cm3 intraveineux + 2cm3 sous cutanés


Courbe détaillée des variations de température obtenues
à l'aide de 2cm3 de Stockbactériophage injecté
par voie intraveineuse
9 Janvier
Légende
= 2 Heures
41°
40°
39°
38°
37°
36°
35°

qu'un sujet mourant résiste aussi facilement à un shock aussi important.

Le lendemain matin, 9 Janvier, nous estimons l'état général de la malade sensiblement identique à celui de la veille, mais non aggravé. La température est à 39°,8, le pouls bat à 130, le double foyer de broncho-pneumonie est toujours aussi soufflant et la malade aussi obnubilée.

A 7 heures du soir, de nouveau, nous injectons non plus 1 mais 2 centimètres cubes intraveineux de bactériophage et 1 centimètre cube par voie sous-cutanée. Une heure dix après l'injection, un shock d'un violence extrême éclate pendant vingt minutes. Le visage de la malade est livide, cadavérique et couvert de sueurs, le pouls ne se compte plus. La malade grelotte ; il y a relâchement du sphincter anal. Nous avons l'impression que le sujet ne va pas résister à ce shock. Nous injectons alors adrénaline, strychnine et éther. Puis, tout rentre dans l'ordre à la vingtième minute, une amélioration étonnante apparaît au moment où la température, après être montée à 41°,5, se met à descendre. Un sommeil profond s'empare alors pour quelques heures de notre typhique.

La courbe de température que nous reproduisons indique l'hypothermie importante d'une durée de vingt-quatre heures qui a suivi l'ascension passagère du début. A notre grande surprise, 12 heures après ce shock, il n'existait plus à l'auscultation des poumons la moindre trace des foyers de broncho-pneumonie.

Le lendemain 10 Janvier au matin, bien que la température soit encore relativement élevée, à 39°,2,

la malade semble être entrée en convalescence. La conscience est presque entière, les traits du visage sont reposés, le pouls est bien frappé à 100, la tension artérielle est de 14 — 7. La malade ne se présente qu'une seule fois dans la journée à la garde-robe pour émettre une selle molle ; l'on retrouve du bactériophage dans cette selle.

Le même jour, nous trouvons un petit foyer de frottements à la base du poumon droit, à 5 heures du soir et pour la troisième fois, nous administrons 2 centimètres cubes de bactériophage par la voie intraveineuse et 2 centimètres cubes par la voie sous-cutanée. Nous n'observons plus aucun shock. Aucune comparaison n'est, du reste, possible entre le pronostic du 10 Janvier et celui du 11 Janvier.

L'examen clinique révèle en outre une diminution de l'hépatosplénomégalie, une diminution dans le nombre des taches rosées ; la rate présente cependant encore les mêmes dimensions que les jours précédents.

Le 11 Janvier, soit le quatrième jour de l'inauguration de la thérapeutique par le bactériophage, l'état général est excellent, la température oscille entre 37°,5 le matin et 39°,2 le soir ; le pouls est bien frappé à 112. Il y a toutefois un rythme de galop à l'auscultation du cœur. Les taches rosées, tout en étant encore très nettes, sont moins nombreuses ; la rate est moins percutable.

Un nouveau signe apparaît : la constipation. Nous nous contentons de faire un centimètre cube d'ouabaïne intraveineuse et 2 centimètres cubes de bactériophage sous-cutané.

L'examen ultérieur de la courbe de température a montré que ce jour-là la malade extrait dans le stade amphibole de la typhoïde. La température est descendue ensuite progressivement, presque en lysis et la guérison s'est poursuivie très régulièrement avec quelques particularités cependant que nous tenons à signaler : tendance au sommeil du sujet, calme parfait, désir de très bonne heure exprimé de s'alimenter.

On peut dire que, dès que l'on a pratiqué la 4e piqûre de bactériophage, les taches rosées ont disparu en l'espace de cinq jours ; que la rate était encore percutable sur deux travers de doigt au 17e jour à un moment où la température était revenue à la normale. Une fine lame de liquide pleural a été trouvée à la base droite au dixième jour, puis a disparu en deux jours. Au douzième jour la formule et la numération sanguine étaient.

Globules rouges 3960.000; Globules blancs 4.200.
Formule 54 Poly, 21 Lympho, 8 G. Mono, 20 M. Mono.

Comme unique médicament, nous avons employé pendant la convalescence de l'huile camphrée ; nous relevons constamment sur la feuille de température de la tachycardie aux environs de 100.

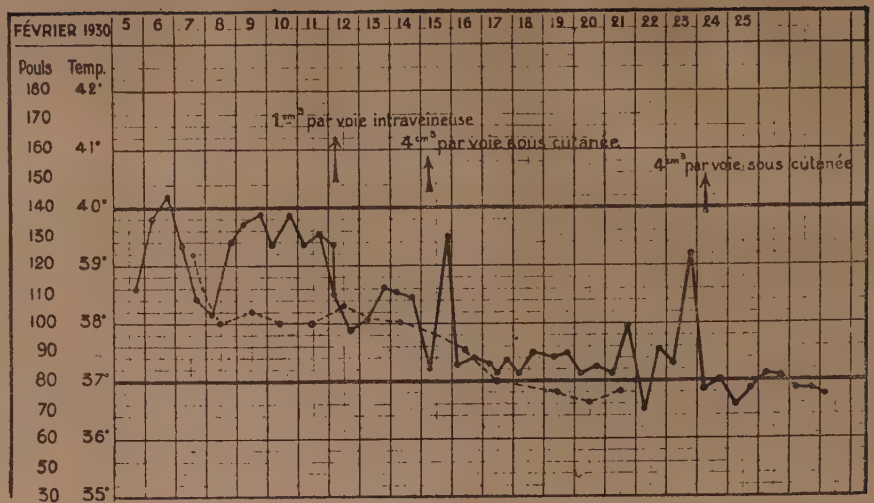
En résumé, au cours d'une fièvre typhoïde, au moment précis où tout traitement classique allait être abandonné, où tout espoir de survie était perdu, les injections de Bactériophage intraveineux ont modifié de tout en tout l'aspect de la marche clinique, changé manifestement le pronostic et ont amené le début du stade amphibole de l'affection.

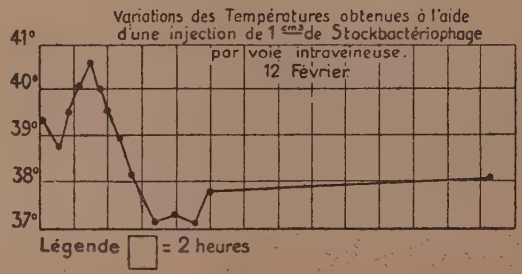
OBSERVATION II

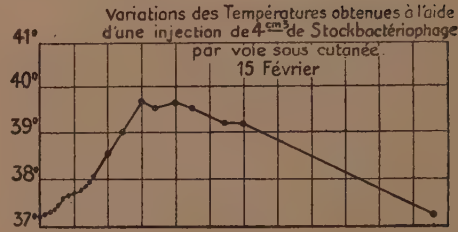
Le sujet, polonais, âgé de 27 ans, est hospitalisé le 5 février 1930 pour une typhoïde typique pour laquelle le malade n'était alité que depuis 3 jours, ne datant vraisemblablement que de cinq jours. L'hémoculture est positive à l'Eberth. Les 7e et 8e jours de la maladie sont marqués par des hémorragies intestinales. Au 11e jour, le tuphos s'étant accentué, la température restant à 39°5 et le pouls à 110. Nous injectons un centimètre cube non dilué de bactériophage intraveineux.

Une heure dix après l'injection, brusquement le sujet est pris de frissons, son visage se couvre de sueurs, son pouls s'accélère à 140. Le shock est d'intensité moyenne. Nous faisons à ce moment adrénaline. caféine, strychnine. Le shock disparait en vingt minutes, suivi d'un profond sommeil, cependant que la température poursuit une marche ascendante pour atteindre son point culminant à 41°5, en 2 h. 30 et s'abaisse ensuite aux environs de 37°5 pendant 24 heures.

L'état général du sujet s'étant profondément amélioré à la suite de cette injection, nous avons estimé inutile de continuer la thérapeutique par voie intraveineuse.


FÉVRIER 1930
5 6 7 8 9 10 11 12 13 14 15 16 17 18 19 20 21 22 23 24 25
Pouls Temp.
180 42°
170
160 41°
150
140 40°
130
120 39°
110
100 38°
90
80 37°
70
60 36°
50
30 35°
1 cm³ par voie intraveineuse
4 cm³ par voie sous cutanée
4 cm³ par voie sous cutanée


Variations des Températures obtenues à l'aide d'une injection de 1 cm³ de Stockbactériophage par voie intraveineuse.
12 Février
41°
40°
39°
38°
37°
Légende = 2 heures


Variations des Températures obtenues à l'aide d'une injection de 4 cm³ de Stockbactériophage par voie sous cutanée.
15 Février
41°
40°
39°
38°
37°

Le quinzième jour, la température ne s'étant pas encore stabilisée à 37°, nous injectons quatre centimètres cubes par voie sous-cutanée, persuadés que cette voie d'attaque est plus propice à un traitement d'entretien que la voie intraveineuse.

Après une réaction thermique s'élevant moins en clocher ce même jour et plus ondulante que celle causée par l'injection intraveineuse, la température n'oscille plus, elle est à 37° les jours suivants.

Le 17e jour, alimentation du malade.

Les 22e et 23e jours, la température tend de nouveau à s'élever. Persuadés qu'il s'agit d'un retour offensif du bacille d'Eberth, de nouveau nous injectons 4 centimètres cubes sous-cutané de bactériophage.

Le sujet est sorti le 29e jour, parfaitement guéri. Au cours de l'évolution de cette maladie, nous notons que la rate percutable a été le signe pathologique le plus lent à disparaître, qu'immédiatement après l'injection intraveineuse, la diarrhée a fait place à une semi-constipation. En résumé typhoïde grave à bacilles d'Eberth traitée par le Bactériophage par la voie intraveineuse puis par la voie sous-cutanée. Guérison rapide sans incidents.

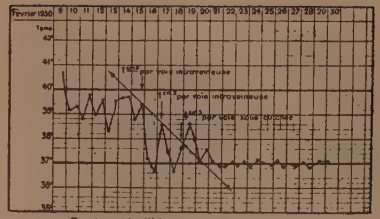
OBSERVATION III

M... Luce, âgée de 21 ans, est hospitalisée le 5 février pour un syndrôme typhique avec taches rosées et diarrhée ocreuse, datant de sept jours. Les deux premiers jours de mise en observation montrent l'état général sérieusement atteint, le tuphos important et un foyer de râles assez fins localisés à la base du poumon droit. L'hémoculture reste négative mais la séroréaction de WIDAL est positive au 1/800 au para B, au 1/400 au para A, et au 1/100 à l'EBERTH. La formule et la numération sanguine fournissent les indications suivantes :

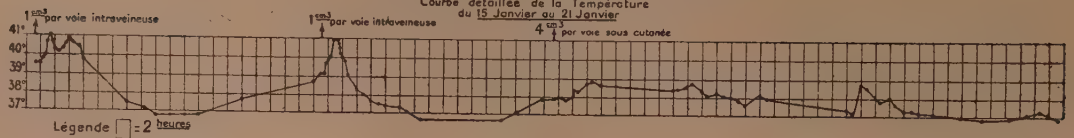
Globules rouges 4.120.000; Globules blancs 4.200.

Polyn. 72 ; G. Mono 26 ; M. Mono 8.

Comme l'intoxication typhique s'accentue au huitième jour de l'hospitalisation, soit au quinzième jour de la maladie, malgré les renseignements contradictoires et peu précis fournis par les examens de laboratoire, l'expérience que nous avons tirée de notre malade n° 2, nous engage à traiter cette dothiènenterie par le bactériophage ; 1° par la voie intraveineuse d'abord ; 2° puis à injecter de nouveau du bactériophage dans les veines dès que la température se sera



Courbe détaillée de la Température
du 15 Janvier au 21 Janvier



relevée d'un degré au-dessous de la température initiale après l'hypothermie disparue ; 3° enfin, en cas d'amélioration, de poursuivre par voie sous-cutanée avec des doses massives si la température tendait à se relever.

Le résultat de cette conduite a dépassé nos espérances. A l'aide d'une première injection intraveineuse d'un centimètre cube de bactériophage, suivie 32 heures après d'une seconde par la voie intraveineuse aussi, et 64 heures après le début d'une troisième injection de 4 centimètres cubes par voie sous-cutanée, nous avons réussi à stabiliser la température à 37°. Les shocks ont été d'intensité moyenne, d'une durée de 20 minutes, très supportables pour la malade qui ne s'est plainte que de frissons et d'une sensation de froid. Du jour au lendemain, dès la première injection, transformation complète de l'état général. La malade n'est plus la grande infectée de la veille, mais bien une convalescente dormant bien surtout après les shocks créés par le bactériophage, très présente, gaie et s'alimentant volontiers dès que la température fut en plateau à 37°, soit au 17ᵉ jour de la maladie. Les courbes de température que nous reproduisons sont très explicites à cet égard.

Ce qu'il y a de curieux à noter au cours de la convalescence de cette maladie c'est le fait que le foyer de râles perçus à la base droite a persisté sans réaction fébrile, jusqu'au 20ᵉ jour de la maladie; que le bactériophage a transformé la polynucléose du début en une mononucléose ; (Poly 52, lympho 38, G.M. 5; M.M. 5) que le taux d'agglutination n'a pas varié et qu'à la diarrhée initiale a succédé une constipation.

La rate n'a plus été percutable en trois jours. Du bactériophage a été retrouvé dans les selles dès le lendemain de la première injection.

En résumé, typhoïde grave où un seul traitement est mis en usage : le bactériophage ; d'abord par voie intraveineuse puis par voie sous-cutanée. Guérison complète, très rapide, séjour écourté de la malade à l'hôpital.

On voit par ce qui précède que Messieurs Combemale et A. Breton ont obtenu une guérison aussi complète et aussi rapide que possible dans trois typhoïdes à forme très sérieuse. Sans le secours de la thérapeutique classique, avec pour toute arme thérapeutique du stock bactériophage, administré par une, deux ou trois injections intraveineuses de 1 à 2 centimètres cubes, suivies d'injection sous-cutanées de 4 centimètres cubes.

Cependant, ajoutent les auteurs :

« ...Aucune méthode n'est parfaite. Nous nous devons en toute justice de signaler un insuccès. Malgré les circonstances spéciales où nous avons dû le noter, nous le reproduisons ci-après.

OBSERVATION IV

Une infirmière âgée de 38 ans, se contamine dans le service en soignant des typhiques. Elle est terrassée en trois jours par une septicémie suraiguë à bacilles d'Eberth. L'évolution de l'affection semblait brûler toutes les étapes, de telle sorte que connaissant mal encore la manipulation du bactériophage intraveineux (c'était au temps où nous soignons la malade n° 1), nous n'avons pas voulu exposer notre malade à un shock que nous considérions alors comme trop important. Nous n'avons injecté que 0 centimètre cube 4 dans les veines. Dix minutes après nous avons désiré atténuer le shock prévu par une injection intramusculaire de un centimètre cube d'adrénaline. Immédiatement après cette injection faite selon les prescriptions classiques en plein muscle, la malade défaillait, devenait livide, déclarait qu'elle allait mourir, accusant une douleur violente dans la région d'inoculation de l'adrénaline : son visage se couvrait de sueur. Cet état inquiétant dura dix minutes, puis disparut lentement.

Avions-nous traversé au cours de la piqûre, les parois d'une veine, et l'adrénaline injectée avait-elle reflué dans un vaisseau ? Nous ne pouvons l'affirmer. Avons-nous eu affaire au shock du bactériophage prématuré-

ment survenu ? Nous ne pouvons non plus l'affirmer. Pourtant nous avons retenu en faveur de la première hypothèse la douleur spontanément accusée par la malade au point d'inoculation.

Il est un fait, c'est qu'aucune hypothermie n'est survenue dans les deux heures et que l'évolution s'est terminée cinq heures après par la mort.

L'autopsie n'a d'autre part pas permis de trouver la moindre localisation viscérale. Comme résultat, MM. Combemale et A. Breton s'expliquent de la façon suivante :

***

« Trois succès, un insuccès, voilà le bilan de nos essais de traitement par le bactériophage par voie intraveineuse dans les cas graves de fièvre typhoïde. Comme faits caractéristiques chacune de nos injections a donné lieu :

1° Dans les 20 à 70 minutes suivant l'injection à un shock d'autant plus violent que la dose injectée était plus élevée. Ce shock d'une durée moyenne de 20 minutes était suivi d'un assoupissement réparateur.

2° Dans les quelques minutes suivant l'injection à une élévation de température qui se poursuit pendant deux heures pour faire place à une réelle hypothermie d'une durée moyenne de 24 heures.

Une objection se présente : la guérison de nos malades ne peut-elle pas être attribuée au shock que nous avons signalé à la suite de nos injections et ce choc n'est-il pas le fait de la peptone contenue dans le bouillon où a cultivé le bactériophage ? (Voir: Achard. Les maladies typhoïdes. Masson 1929, p. 120, et

Fondrag, Marseille Médical 1926, 53, 69). A cette question nous répondons : non. Nous nous sommes en effet rendu compte chez des sujets ou chez des malades fébricitants à 40° que l'injection intraveineuse de un à deux centimètres cubes et l'injection sous-cutanée de 4 centimètres cubes de bouillon produit elle aussi un shock, mais beaucoup moins important que le shock causé par le bactériophage, et qu'elles ne créent ni l'une ni l'autre une chute de température analogue à celle constatée chez nos typhiques. Il semble donc bien que le bactériophage agisse d'une façon spécifique.

Pourtant sur ce dernier point il pourrait nous être objecté encore que nous avons obtenu un succès chez une malade dont l'hémoculture était négative et dont le séro-diagnostic était positif à 1/800 pour le para B, grâce à un shock bactériophage anti-Eberth. Ceci ne peut s'expliquer que par la polyvalence de notre bactériophage par le fait que notre malade atteinte d'une typhoïde à Eberth possédait des coagglutinines à un taux plus élevé pour le para B que pour l'Eberth. Nous avons vérifié qu'au moins in vitro notre bactériophage n'avait aucune action sur le para B.

Il nous a semblé en outre, que la réaction clinique avec les frissons, les sueurs, l'assoupissement consécutif au shock, étaient, quand ils survenaient avec une intensité moyenne, un signe de bon augure. Dans deux autres cas, non rapportés ici, de typhoïde à Eberth, en nous servant du même bactériophage inoculé à raison de un centimètre cube par voie sous-cutanée ou absorbé abondamment par la bouche, nous n'avons eu,

comme la plupart des auteurs, aucune réaction clinique, mais aussi aucun résultat appréciable ».

En résumé, Messieurs Combemale et Breton, pensent que « pour essayer de guérir des typhoïdes graves, la voie intraveineuse (un centimètre cube) est la voie d'attaque, qui doit très rapidement faire place à un traitement d'entretien par la voie sous-cutanée avec des doses massives (4 centimètres cube de shock bactériophage très actif) » autant, ajoutent-ils, qu'il est possible d'avoir plus qu'une simple impression lorsqu'on cherche à conclure d'après une expérience clinique basée sur l'étude de quatre cas.

Les auteurs estiment d'ailleurs que jusqu'à ce qu'ils puissent établir une statistique portant sur un grand nombre de cas, « il est prudent d'affirmer que si c'est là une thérapeutique d'avenir, elle est aussi d'exception, et à n'utiliser que dans les formes graves, où le danger couru par le malade justifie l'intervention d'une médication aussi active et aussi violente ».

CONCLUSIONS

Au terme de cette étude, il ne nous semble pas trop audacieux de conclure, devant les succès déjà remportés, que la thérapeutique des affections typhoïdes par le Bactériophage constitue certainement le traitement d'avenir de ces affections. Sans doute n'en sommes nous qu'à la période d'essai ; sans doute les expérimentateurs auront-ils encore à enregistrer des échecs. Mais comme l'a dit si justement un Maître à ce propos.

« N'est-ce pas de l'insuccès que naît le plus souvent le succès ? ».

(Professeur Ch. Achard, «Les maladies typhoïdes» Masson 1929, p. 135).

Il n'est guère douteux, à notre sens, que le Bactériophage représente la médication perfectible certes, mais néanmoins spécifique de la dothiénenterie.

Mais, bien que la question ne soit pas encore sortie du champ des expériences et des tâtonnements, trois points semblent bien acquis, qu'il n'est pas inutile de mettre en évidence :

I. — *La supériorité, en pratique journalière, du stock bactériophage sur l'autobactériophage.*

Ceci ne fait pas de doute. Nous l'avons suffisamment indiqué au cours de cette étude pour que nous nous croyions autorisé à ne point insister là-dessus.

II. — *L'innocuité absolue du bactériophage administré per os ou par voie sous-cutanée.*

Aucun accident grave n'ayant été signalé par les divers auteurs qui ont employés cette méthode, on peut la considérer comme absolument sans danger. Son emploi exclusif semble donc indiqué dans tous les cas où le temps ne presse pas, où l'état général est aussi bon qu'il peut l'être dans une septicémie.

III. — *La supériorité d'action de la voie intraveineuse.*

Malgré l'essai infructueux de M. Max Lévy, la théorie de M. Marcuse semble bien confirmée par les brillants travaux de M. Combemale et de son élève Breton. Le moins que l'on puisse dire, c'est que dans les cas désespérés, là où les médications classiques ne sont plus d'aucun secours, là où le Bactériophage per os ou par voie sous-cutanée échouerait sûrement, la méthode par la voie intraveineuse peut peut-être sauver le malade, et qu'elle seule le peut.

Vu : Le Doyen,
P^r le Doyen empêché :
Le professeur
présent le plus ancien,
VANVERTS.

BON A IMPRIMER :
Vu, le Président de la Thèse :
COMBEMALE.

VU ET PERMIS D'IMPRIMER,
Le Recteur de l'Académie :
CHATELET.

BIBLIOGRAPHIE

ALESSANDRINI et DORIA. — Policlinico 1924-31-109.

BASTIN. — Le phénomène de d'Hérelle, etc... Thèse Lille 1922, n° 29.

BECKERICH et HAUDUROY. — C. R. Soc. Biologie 1922-86, 168.

BÉGUET. — Hypothèses sur le rôle de la pression osmotique dans les phénomènes microbiens. Archives de l'Institut Pasteur d'Algérie, 227, V, 25.

BILOUET. — Contribution à l'étude du Bactériophage de d'Hérelle. Thèse Lille 1926, n° 32.

BORDET. — Le phénomène de l'autolyse microbienne ou du Bactériophage. Annales de l'Institut Pasteur. Septembre 1925-39-717.

— Pouvoir lysogène actif ou spontané et pouvoir lysogène passif ou provoqué. C. R. Soc. Biologie 1925-93-1054.

— La théorie de l'autolyse transmissible et les objections de d'Hérelle. C. R. Soc. Biologie 1925-93-1432.

BORDET et RENAUX. — L'autolyse microbienne transmissible ou le Bactériophage. Annales de l'Institut Pasteur 1928, n° 11, 1283.

BRETON A. — C. R. Soc. de Biologie 1930 N° 13.

CIUCA et MANOLIU. — Action inhibitrice du filtrat de culture et lyse transmissible au cours de la fièvre typhoïde. C. R. Soc. Biologie, 3 novembre 1924, 1225.

COMBEMALE F. et BRETON A. — Essai de traitement des formes graves de la fièvre typhoïde par les injections intraveineuses de stock bactériophage. Bulletin de l'Académie de Médecine, 1930. — Séance du 16 Avril.

COURCOUX, PHILIBERT et CORDAY. — Bull. Soc. Méd. Hôpitaux de Paris, 1922, 46, 1151.

D'HÉRELLE. — Le Bactériophage et son comportement. Masson 1926.

— La théorie de l'autolyse microbienne transmissible de Bordet et Ciuca. C.R. Soc. Biologie, 1925-93-1206.

DORIA (R.). — Vaccinotherapy and Bactériophagotherapy. « Policlinico », 35-653-661, décembre 1928.

GRENET et ISAAC Georges. — Presse médicale, 36, 1089-1092, 29 août 1928.

GOHS (W.). — Ztschr. f. immunitätsforsch. u. exper. Therap. 49, 532-537, 27.

HAUDUROY et ARSIMOLES. — Progrès médical, 1923, 36-61.

HAUDUROY. — Le Bactériophage de d'Hérelle en thérapeutique. Annales de médecine, 1924, 16, 340.

— Le rôle du Bactériophage dans la fièvre typhoïde.

— C. R. Soc. Biologie 1925-92-1442.

— C. R. Soc. Biologie 1925-92-1442.

HEDERSHEE et WOLFF. — Nederl. Tijdschr. v. Geneesk, 1924-68-2706.

MANOLIU. — Sur la présence d'un principe lytique antishiga dans un exsudat pathologique dû au bacille typhique. C. R. Soc. Biologie, 92-724-1924.

MARCUSE. — Deutsche med. Wchnschr., 1924, 50, 334.

Max LÉVY. — Traitement de la fièvre typhoïde par le Bactériophage. Annales de médecine, 1925, 18-136-142.

PLANTUREUX. — C. R. Soc. de Biologie, 1930 N° 7.

RICHET, AZERAD, DELARUE. — Bull. Soc. Méd. Hôpitaux de Paris 1924-40-838.

SMITH — Brit. med. J. 1924, II, 47.

IMPRIMERIE G. SAUTAI
:: :: Lille-Paris-Bordeaux :: ::